

В.П. Самсонов, К.В. Самсонов

**Методы исследования показателей
эндотоксикоза в биологических
жидкостях**

Благовещенск
2005

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
Государственное учреждение
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
Амурский государственный университет

В.П. Самсонов, К.В. Самсонов

Методы исследования показателей эн- дотоксикоза в биологических жидкостях

**Учебно-методическое пособие для врачей, биологов, преподава-
телей ВУЗов, научных сотрудников, студентов**

Благовещенск

Издательство Амурского государственного университета

2005

Утверждено к печати
Ученым Советом ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН

Самсонов В.П., Самсонов К.В.
Методы исследования показателей эндотоксикоза в биологических жидкостях
Благовещенск: Из-во АмГУ, 2005. - с.

В учебно-методическом пособии обобщен многолетний опыт авторов в области методологии изучения эндотоксикоза в биологических жидкостях, изложены методические приемы определения параметров эндотоксикоза, представлена его степенная классификация, созданная авторами руководства, описаны приоритетные элементы авторских модификаций, имевших место при разработке и внедрении методов.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей, биологов, преподавателей ВУЗов, научных сотрудников, студентов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Введение
2.	Список используемых сокращений
3.	Методы исследования показателей эндотоксикоза в биологических жидкостях
	Биологические методы
	Гематологические методы
	Биохимические методы
4.	Новые методы диагностики эндотоксикоза
	Способ диагностики эндотоксикоза по показателям внесосудистой жидкости легких
	Способ диагностики эндотоксикоза по показателям объемной скорости лимфотока
5.	Лабораторно-функциональные характеристики степеней эндотоксикоза при ГНЗЛ
6.	Сравнительная оценка различных методов исследования эндотоксикоза
7.	Литература

ВВЕДЕНИЕ

Синдром эндогенной интоксикации (ЭИ), как указывают В.В.Спасс и соавт., 1994, Н.А.Беляков, 1998; объединяет в себе тождественно протекающие процессы при исходно различной патологии (дисфункция основных интегральных систем организма, накопление избыточного количества токсинов, промежуточных и конечных метаболитов). Один из ведущих отечественных физиологов Д.Е.Альперин определяет эндотоксикоз как «самоотравления организма токсичными продуктами обмена веществ, образующимися в самом макроорганизме, так и продуцируемыми бактериями» (Альперин Д.Е., Кудряшов Ю.Б., 1975).

Эндотоксикоз, сопровождающий практически все инфекционные заболевания специфической и неспецифической этиологии, приводит к развитию полиорганной недостаточности и летальности больных (П.Н.Чернобровый и др., 1989; А.А.Звягин и др., 2002; A.Gullo, 1999).

К важнейшим механизмам развития эндотоксикоза следует отнести, во-первых, действие бактериальных токсинов (Brun-Buisson С., Roupie E., 1995; Nanasawa K., Kodama M., 1998), которое сопровождается увеличением капиллярной проницаемости и отеком интерстициальных пространств, дренируемых через лимфатические сосуды; во-вторых, происходит активация тканевого протеолиза с накоплением токсичных молекул средней массы (Kos J., Lah T., 1998) и активация свободнорадикального окисления липидов биологических мембран (Владимиров Ю.А., 1998).

В руководстве раскрыты основные методы диагностики эндотоксикоза. В качестве информативных тестов диагностики ЭИ используются гематологические методы – определение количества лейкоцитов, выявление токсической зернистости в них, индекс ядерного сдвига (ИЯС), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ); биохимические методы – определение числа молекул средней массы (МСМ), содержание мочевины, креатинина и др.; биологические методы – например, парамецийный тест.

Получаемые с помощью различных методов данные трудно сопоставимы. Многие из них лишь косвенно отражают уровень интоксикации. Поэтому авторами были разработаны новые приоритетные методы, защищенные патентами России, которые подробно изложены в этом руководстве.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЖЛ	– внесосудистая жидкость легких
ГНЗЛ	– гнойно-некротические заболевания легких
ИЯС	– индекс ядерного сдвига
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
МСМ	– молекулы средней массы
ОСЛ	– объемная скорость лимфотока
ЭИ	– эндогенная интоксикация
ПЛП	– правый лимфатический проток
ГЛП	– грудной лимфатический проток

1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТОКСИКОЗА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Биологические методы

Оценка токсичности биологических жидкостей на животных или культуре тканей не нашла широкого распространения как весьма трудоемкая, требующая больших затрат времени или недостаточно чувствительная. Широкое распространение получил метод определения токсичности с помощью парameций. Сущность метода заключается в изменении сроков гибели парameций – простейших инфузорий, под действием токсического фактора, находящегося в плазме или сыворотке крови, лимфы или другой биологической жидкости. В качестве биологического контроля определяют время выживаемости инфузорий в плазме здоровых доноров, которое в среднем равно 25 минутам. Для изучения токсичности берут 0,01 мл исследуемой биологической жидкости и столько же взвеси, содержащей от 8 до 10 парameций. Обе капли тщательно смешивают и под увеличением объекта в 25 раз определяют время полной гибели парameций. Образец исследуют 3 раза и используют средние данные.

С целью повышения точности способа используют 11-15 суточную культуру парameций.

Гематологические методы

При изучении клинического анализа крови обращают внимание на характерные признаки эндотоксикоза – лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическую зернистость нейтрофилов и вакуолизацию их цитоплазмы, пикноз ядер, ядерный сдвиг нейтрофилов. Индекс ядерного сдвига высчитывают по формуле:

$$\frac{\text{миэлоциты} + \text{юные} + \text{палочкоядерные}}{\text{сегментоядерные}}$$

В норме индекс ядерного сдвига равняется 0,05-0,08. Производят подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), представляющего собой расчетную величину из лейкограммы, по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Ми} + 3\text{ю} + 2\text{n} + \text{с}) \cdot (\text{Пл} + 1)}{(\text{Мон.} + \text{Лимф.}) \cdot (\text{Э} + 1)},$$

где миэлоциты (*Ми*), юные (*ю*), палочкоядерные (*n*), сегментоядерные (*с*), плазматические клетки (*Пл.*), моноциты (*Мон.*), лимфоциты (*Лимф.*), эозинофилы (*Э*).

В норме ЛИИ равен 0,68 (0,25-1,06).

Биохимические методы

Токсичность биологических жидкостей, например, плазмы крови, лимфы, бронхиального лаважа, определяют с помощью количественных показателей низкомолекулярных соединений – мочевины, креатинина, а также определения среднемолекулярных соединений – молекул средней массы.

Мочевину можно определять, например, уреазным методом с помощью наборов «Лахема» (Чехия), нормальная величина в сыворотке крови – $6,4 \pm 0,1$ ммоль/л, креатинин определяют унифицированным методом по цветной реакции Яффе (метод Н.Рорре), нормальная величина в сыворотке крови у здоровых людей составляла $75,2 \pm 1,1$ мкмоль/л (В.В.Меньшиков, 1987).

Тяжесть интоксикации любого генеза находится в прямо пропорциональной зависимости от наличия в биологических средах организма молекул средней массы (МСМ). К МСМ относят белковые компоненты биологических жидкостей с молекулярной массой от 500 до 5000 дальтон, преимущественно пептидной природы, образующиеся в тканях в результате протеолитического распада белков и вызывающие состояние интоксикации в организме. Эти структуры считаются неспецифическим маркером эндогенной интоксикации организма любого происхождения. МСМ определяют экспресс-методом – в центрифужную пробирку наливают 1,0 мл исследуемой биологической жидкости, добавляют 0,5 мл 10% ТХУ (трихлоруксусная кислота). Смесь встряхивают и центрифугируют в течение 30 минут при 3000 об/мин. Детекцию надосадка, освобожденно-го от грубодисперсных белков, осуществляют после предварительного разведения, при котором к 0,5 мл надосадочной жидкости добавляют 4,5 мл дистиллята. Измерение проводят на спектрофотометре при длине волны 280 нм (E_{280}). Средний уровень нормы среднемолекулярных соединений в плазме крови в ед. оптической плотности равен $E_{280} = 0,280$.

Выше описанный тест-метод позволяет получить лишь количественную характеристику уровня МСМ в биологических жидкостях. К сожалению, визуальный способ определения МСМ имеет ряд недостатков, основным из которых является субъективная оценка результатов измерения по колеблющейся стрелке миллиамперметра электрофотометра.

С целью объективизации данных и для получения графического изображения МСМ целесообразно проводить исследования на спектрофотометре СФ-16 с присоединенным самописцем или на спектрофотометре НІТАСНІ-557 (Япония), дающих графическую регистрацию среднемолекулярных пептидов в определенном диапазоне длин волн, а на последнем – их количество, отраженное на цифровом табло компьютера.

При этом констатируются характерные типы графических записей для различных биологических жидкостей (рис. 1).

Кривые крови, лимфы, плевральной жидкости имеют вершину нижнего пика, приходящуюся на 280 нм длины волны спектрофотометра. Кривая же

бронхиального лаважа имеет двугорбый пик. Выступ *B* на нисходящей части нижнего пика *A* соответствует 280 нм длины волны спектрофотометра. Расчет числа МСМ в бронхиальном лаваже производится на высоте расстояния от изолинии до выступа *B* нисходящей части нижнего пика *A*.

При необходимости бескомпьютерного расчета числа СМ по величине графика можно пользоваться миллиметровой сеткой, наложенной на кальку или целлофан, в которой 1 мм деления сетки будет соответствовать 30 ед. опт. плотности.

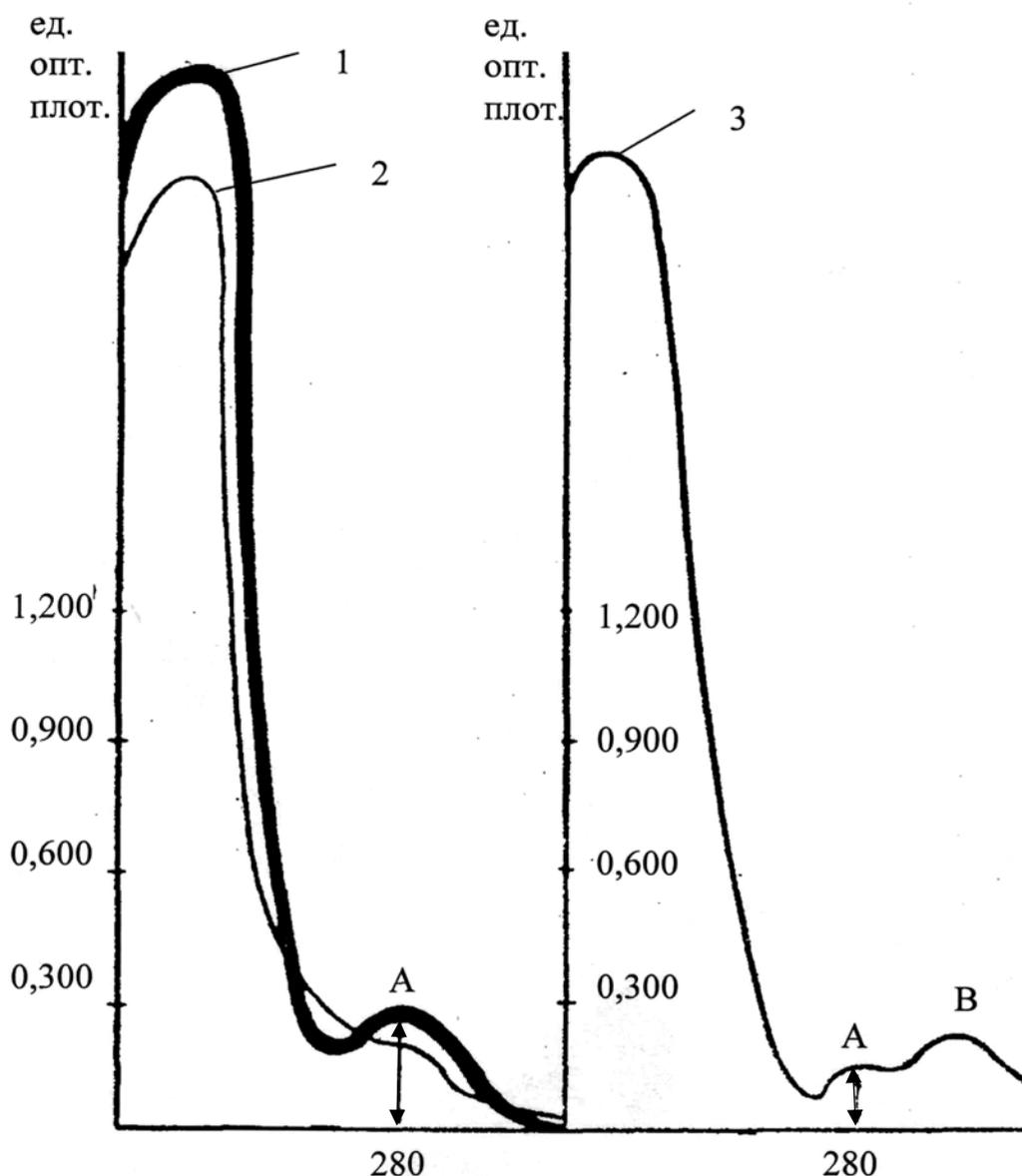


Рис. 1. Графики МСМ в биологических жидкостях:

1. Кровь, плевральная жидкость.
2. Лимфа.
3. Бронхиальный лаваж.

2. НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТОКСИКОЗА

Новые методы диагностики эндотоксикоза разрабатывались на примере больных с гнойно-некротическими заболеваниями легких (ГНЗЛ).

Способ диагностики эндотоксикоза по показателям внесосудистой жидкости легких (ВЖЛ)

В ответ на эндотоксикоз при ГНЗЛ в интерстициальной ткани легких развивается отёк, определяемый количеством ВЖЛ.

Для определения показателей ВЖЛ необходимо использовать: I^{131} -альбумин-недиффундирующий индикатор и Yb^{169} -ДТПА-диффундирующий индикатор (В.Х.Френкель и др., 1982).

Исследования проводят на 3-х канальной радиологической установке типа «Гамма» (Венгрия). В положении лёжа на спине устанавливают датчик над правым или левым лёгким по срединноключичной линии на уровне четвертого межреберья. Первым внутривенно вводится I^{131} -альбумин человеческой сыворотки, активностью 1,5 МБК, в объёме 0,2 мл, и регистрируется на ленте самопишущего прибора характер поведения введённого вещества. Одновременно записывают радиокардиограмму, по которой определяют показатели центральной гемодинамики, необходимые в дальнейшем для расчёта ВЖЛ. Через 10 минут внутривенно вводится вещество, способное легко диффундировать из сосудистого русла Yb^{169} -ДТПА активностью 1,4 МБК, в объёме 0,2 мл, и вновь делают записи характера поведения диффундирующего индикатора. По полученным записям рассчитывают среднее транзитное время прохождения индикатора через наблюдаемый участок, видимый детектором. Расчёт показателей ВЖЛ в абсолютных единицах проводится по формулам:

$$ВЖЛ = MO/60 \times (td - tn);$$

$$ВЖЛ/ОКЛ = (td - tn)/tn;$$

$$ВЖЛ/К = td - tn;$$

где K – кровоток в лёгких (в мл/с), $ОКЛ$ – объём лёгочной крови (мл/м²), $МО$ – минутный объём сердечного выброса, td и tn – среднее транзитное время диффундирующего и недиффундирующего индикаторов в (с), $ВЖЛ$ – внесосудистая жидкость лёгких (мл/м²).

По показателям внесосудистой жидкости легких разработан приоритетный способ диагностики эндотоксикоза.

Известен способ диагностики эндотоксикоза по определению токсических веществ, например, молекул средней массы (МСМ) в крови или другой биологической жидкости организма (Б.С.Нагоев и др., 2000).

Недостатки известного способа:

1. Для оценки общего эндотоксикоза требуется забор крови или другой биологической жидкости у пациента.

2. Для оценки местного эндотоксикоза, например, при абсцессе легкого, требуется операция – трансторакальная пункция полости абсцесса с эвакуацией его содержимого для анализа, например, молекул средней массы. Если полость абсцесса дренируется через бронхи, то эвакуацию ее содержимого производят бронхоскопическим методом.

3. Способ не позволяет точно оценить степень выраженности эндотоксикоза в очаге бактериального поражения на стадии инфильтративного воспаления, например, легочной ткани, а существующая методика определения МСМ в бронхоальвеолярном лаваже неточна из-за неучтенных потерь инстиллированной жидкости вследствие диффузии и с неизвестной степенью ее разведения бронхиальным содержимым.

Цель разработки методики – уменьшение травматичности способа и расширение его диагностических возможностей.

Поставленная цель достигается тем, что выраженность эндотоксикоза, например, при бактериальных воспалительных заболеваниях легких, определяют с помощью количественной оценки внесосудистой жидкости в легких, которая сама является достоверным маркером эндотоксикоза.

С использованием полученной величины ВЖЛ решается дискриминантное уравнение:

$$D=0,115 \times \text{ВЖЛ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 12,55. Эндотоксикоз диагностируют при D , равной или больше 12,55, а при D меньше граничного значения диагностируют отсутствие эндотоксикоза (Патент России №2230489 от 20 июня 2004 г.).

Способ диагностики эндотоксикоза по показателям объемной скорости лимфотока.

Через лимфатические сосуды дренируются интерстициальные пространства легких, поэтому бактериальные токсины, попадающие в интерстиций при ГНЗЛ, вызывают отек интерстициальных пространств и, следовательно, увеличение объема лимфы, в основе своей состоящей из интерстициальной жидкости (N.S.Staub, A.E.Taylor, 1984).

Лимфатические капилляры начинаются слепо в интерстициальных пространствах всех органов и тканей, поэтому внесосудистая жидкость легких, находящаяся в интерстициальных пространствах, дренируется, в основном, через лимфатические сосуды.

Дренажно-детоксикационная функция лимфатической системы имеет важнейшее значение в поддержании гомеостаза организма. Эта роль особенно возрастает при гнойно-некротических поражениях органов и систем человека. Ло-

кализация очага инфекции приводит к накоплению токсических продуктов в первичном патологическом очаге, сопровождающемуся гиперэргической воспалительной реакцией и отеком интерстиция (В.В.Куприянов и др., 1983).

Интерстициальное пространство – это промежуточное звено обмена между кровью и клеточной массой, с одной стороны, с другой – значительный резервуар для субстратов и метаболитов, включая различные токсины. Существуют различные пути выведения их из интерстиция: а) расщепление путем протеолиза на низкомолекулярные ингредиенты и транспорт через веноулярную систему; б) фагоцитоз и транспорт с помощью макрофагов; в) удаление через лимфатические сосуды (Н.А.Беляков, 1998).

Нашими исследованиями доказано, что основной путь дренажа интерстициальных пространств – лимфатический (К.В.Самсонов, 2003).

Лимфатические капилляры принизывают интерстиций и имеют диаметр около 150-200 мкм, высоко проницаемую стенку с крупными порами, пропускающими в просвет капилляра все компоненты интерстициального пространства – от низкомолекулярных веществ до клеток. Лимфа от большинства органов и тканей дренируется грудным лимфатическим протоком. Правый лимфатический проток собирает лимфу в основном от правого легкого и правых отделов сердца.

Усиление транспорта жидкости в интерстиций влечет за собой возрастание реабсорбции жидкости и растворимых низкомолекулярных компонентов в сосудистое русло с одномоментным ростом транспорта жидкости в другом направлении – через лимфатическую систему.

Перемещение жидкости через лимфатические сосуды лимитируется несколькими факторами – проходимость сосудов, коллоидно-осмотическими градиентами, положением тела, характером дыхания (спонтанная или искусственная вентиляция легких), центральным венозным и внутригрудным давлением и др.

Существует прямая зависимость между степенью увеличения гидратации органа, ростом интерстициального давления и интенсивностью лимфотока (Я.Л.Караганов, 1983; С.А.Симбирцев, Н.А.Беляков, 1986; А.В.Бобриков и др., 1999).

В нормальных условиях лимфатический дренаж интерстиция у взрослого человека составляет 30-50% объема циркулирующей крови и приближается к объему плазмы. Лимфоток усиливается при мышечной работе, приеме пищи и жидкости (И.Русняк и др., 1957).

Нашими исследованиями доказана зависимость выраженности эндотоксикоза и объемной скорости лимфотока у больных ГНЗЛ. Для определения истинной объемной скорости лимфотока при наружном дренировании лимфатических протоков нами был разработан новый способ.

Сущность способа в том, что измерения объёмной скорости лимфотока при наружном дренировании лимфатических протоков и сборе лимфы производятся при наличии подпора давления крови венозной системы и постоянной водно-белково-электролитной или аутолимфатической компенсации в период

наружного сбора лимфы или учитывается градиент поправки подпора давления крови венозной системы равный $2,5 \pm 0,2$ (Патент России №2197887).

При подпоре атмосферного давления объемная скорость лимфотока в грудном лимфатическом протоке колеблется от $0,98 \pm 0,14$ до $2,58 \pm 0,52$ мл/мин, в правом грудном лимфатическом протоке она измеряется от $0,19 \pm 0,04$ до $0,57 \pm 0,07$ мл/мин. При подпоре давления крови венозной системы эти показатели определяются, соответственно, от $0,4 \pm 0,06$ до $1,0 \pm 0,2$ мл/мин и от $0,08 \pm 0,016$ до $0,24 \pm 0,02$ мл/мин.

Таким образом, наружный дренаж лимфы и её сбор в ёмкость при подпоре атмосферного давления увеличивал объёмную скорость лимфотока в 2,5 раза, в этом и состоит его лечебное действие, однако, для оценки истинной объемной скорости лимфотока нужно вводить градиент поправки равной $2,5 \pm 0,2$.

3. ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТЕПЕНЕЙ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ГНЗЛ.

Гематологические общеклинические показатели выраженности эндотоксикоза при ГНЗЛ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общеклинические гематологические показатели эндотоксикоза у больных с ГНЗЛ.

Показатели эндотоксикоза	Контрольная группа, n=20	Больные ГНЗЛ		
		Легкая степень эндотоксикоза, n=12	Средняя степень эндотоксикоза, n=25	Тяжелая степень эндотоксикоза, n=29
Лейкоциты, ($\times 10^9$ /л)	$7,8 \pm 0,42$	$10,8 \pm 0,25$ p<0,001	$13,1 \pm 1,3$ p<0,001	$15,9 \pm 0,7$ (палочкоядерных форм – не менее 10-15%) p<0,001
Токсическая зернистость нейтрофилов	–	–	+, ++	+++ , ++++

Примечание: здесь и далее p – достоверные различия с контрольной группой.

Из таблицы 1 видно, что при легком течении эндотоксикоза количество лейкоцитов в периферической крови было достоверно увеличено до $10,8 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$, по отношению к контрольным показателям ($7,8 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$). При эндотоксикозе средне-тяжелой и тяжелой степеней лейкоцитоз определялся соответственно $13,1 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ и $15,9 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$.

Токсическая зернистость в нейтрофилах у больных с ГНЗЛ слабо выражена (+) при эндотоксикозе легкой степени, положительная реакция (+, ++) характерна для больных со средней степенью эндотоксикоза.

В нейтрофилах крови больных ГНЗЛ, имеющих тяжелую форму эндотоксикоза, гранулы токсической зернистости занимают почти всю клетку, что регистрируется как резко положительная реакция (+++, ++++).

Биохимические показатели эндотоксикоза у больных ГНЗЛ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Биохимические показатели выраженности эндотоксикоза у больных ГНЗЛ

Показатели эндотоксикоза	Контрольная группа, n=20	Больные ГНЗЛ		
		Легкая степень эндотоксикоза n=12	Средняя степень эндотоксикоза n=25	Тяжелая степень эндотоксикоза n=29
МСМ, в крови, ед.опт.пл.	$0,280 \pm 0,007$	$0,350 \pm 0,019$ p<0,01	$0,450 \pm 0,02$ p<0,001	$0,530 \pm 0,02$ p<0,001
в лимфе ед.опт.пл.	$0,260 \pm 0,004$	$0,405 \pm 0,015$ p<0,01	$0,510 \pm 0,02$ p<0,001	$0,600 \pm 0,03$ p<0,001
в бронхиальном лаваже, ед.опт.пл.	$0,180 \pm 0,02$	$0,410 \pm 0,02$ p<0,05	$0,630 \pm 0,1$ p<0,05	$1,0 \pm 0,1$ p<0,05
креатинин в крови, мкмоль/л	$70,4 \pm 1,1$	$106,0 \pm 8,4$ p<0,01	$138,0 \pm 5,9$ p<0,001	$168,0 \pm 6,8$ p<0,001
мочевина в крови, ммоль/л	$6,0 \pm 0,15$	$8,8 \pm 0,32$ p<0,01	$11,0 \pm 0,44$ p<0,001	$13,4 \pm 0,57$ p<0,001

Примечание: p – степень достоверности по сравнению с контролем.

Из данных таблицы 2 видно, что содержание МСМ в крови достоверно увеличивается при различных степенях эндотоксикоза, при легкой степени – в 1,25 раза, при средней – в 1,6 раза, при тяжелой – в 1,9 раза.

Токсические метаболиты МСМ не одинаково распределяются в различных биологических жидкостях организма соответственно степенной градации эндотоксикоза. Наибольшее количество МСМ содержится в бронхоальвеолярном лаваже, что в большей степени отражает выраженность местного эндотоксико-

за. Однако, количество МСМ в бронхоальвеолярном лаваже исследовалось без учета коэффициента его разведения по количеству мочевины (Б.А.Рабинович. В.В.Посыльный, 1988).

В контрольных исследованиях в лимфе МСМ содержится меньше, чем в крови, однако, при эндотоксикозе количество МСМ в лимфе увеличивается, по сравнению с кровью при всех степенях выраженности эндотоксикоза.

Весьма схожие тенденции прослеживаются в изменениях содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови больных ГНЗЛ.

При легкой степени эндотоксикоза содержание креатинина и мочевины увеличено по отношению к контрольной группе на 53 и 31%, соответственно; в группе с эндотоксикозом средней степени тяжести – на 90 и 65%, в группе с тяжелой степенью эндотоксикоза – на 120 и 100%, достигая в этом случае $168 \pm 6,8$ ммоль/л и $13,4 \pm 0,57$ ммоль/л, соответственно.

Весьма существенно, что с учетом общепринятых величин нормальных значений этих показателей: мочевина 2,5-8,3 ммоль/л, креатинин 20,3-110,4 мкмоль/л (В.В.Меньшиков и др., 1987), содержание креатинина и мочевины при легкой степени выраженности эндотоксикоза при ГНЗЛ находилось на верхних границах «нормы», а при средней и тяжелой степенях эндотоксикоза увеличено.

Проведенными расчетами доказано, что ВЖЛ и МСМ при различных степенях эндотоксикоза имеют высокие коррелятивные связи ($r=0,98$), что подтверждает возможность применения показателей ВЖЛ как маркера эндотоксикоза (табл. 3). Из данных таблицы видно, что количество внесосудистой жидкости и показатели дискриминантной функции (Д) достоверно растут пропорционально объему гнойно-некротического поражения легких и выраженности эндотоксикоза.

Таблица 3

**Показатели внесосудистой жидкости легких
у здоровых людей и больных ГНЗЛ при различных степенях
поражения легких и эндотоксикоза (M±m)**

Группы обследованных, степени поражения легких и степени эндотоксикоза		ВЖЛ, мл/м ²	ВЖЛ/ОКЛ, в отн. ед.	ВЖЛ/К, в отн. ед.	Д
Легкая степень эндотоксикоза, n=20	абсцессы легких до 3 см в диаметре	$151,3 \pm 3,3$ p<0,001	$0,27 \pm 0,01$ p<0,05	$2,8 \pm 0,2$ p<0,005	$17,4 \pm 1,3$ p<0,05
Средняя степень эндотоксикоза, n=25	абсцессы легких свыше 3 см в диаметре	$207,6 \pm 6,6$ p<0,001	$0,39 \pm 0,01$ p<0,05	$6,9 \pm 0,5$ p<0,05	$23,8 \pm 1,1$ p<0,05
Тяжелая степень эндотоксикоза, n=21	множественные и гигантские абсцессы легких, гангрена легких	$305,3 \pm 6,5$ p<0,001	$0,48 \pm 0,02$ p<0,05	$9,9 \pm 0,4$ p<0,05	$35,1 \pm 3,3$ p<0,05
Контрольная группа, n=20		$67,2 \pm 0,21$	$0,14 \pm 0,02$	$1,4 \pm 0,22$	$7,7 \pm 0,96$

Примечание: р – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой; К – кровоток (мл/с); ОКЛ – объем легочной крови (мл/м²).

Диагностика эндотоксикоза по величинам объемной скорости лимфотока

Объемную скорость лимфотока можно измерить у больных, например, ГНЗЛ, которым с целью лечения эндотоксикоза дренируют правый или грудной лимфатические протоки с проведением лимфосорбции и реинфузии лимфы. В контрольную группу включают больных в стадии выздоровления после абсцесса легкого.

По показателям эндотоксикоза по объемной скорости лимфотока больные разделяются на три группы: легкая, средняя, тяжелая. Показатели объемной скорости лимфотока сравнивались с показателями МСМ в сыворотках крови и лимфы при различных степенях эндотоксикоза (табл. 4)

Таблица 4

Объемная скорость лимфотока из грудного лимфатического протока у больных с ГНЗЛ при различных степенях эндотоксикоза и разных способах измерения

Степени эндотоксикоза	МСМ крови, ед.опт.пл	МСМ лимфы ГЛП, ед.опт.пл.	ОСЛ при подпоре атмосферного давления		ОСЛ с подпором венозного давления крови	
			мл/мин	мл за 24 часа	мл/мин	мл за 24 часа
Контрольная группа	0,280± 0,007	0,260± 0,006	0,84± 0,12	1211,0± 191,3	0,35± 0,02	504,5± 36,2
Легкая степень	0,350± 0,019	0,405± 0,015	0,98± 0,14	1407,0± 202,0	0,4± 0,06	576,0± 86,4
Средняя степень	0,450± 0,02	0,510± 0,02	1,3±0,14 0,14	1880,0± 208,0	0,52± 0,06	748,0± 84,2
Тяжелая степень	0,530± 0,02	0,600± 0,03	2,58± 0,52	3720,0± 752,0	1,0± 0,2	1440,0± 288,0
р (по сравнению с контролем)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Из данных таблицы 4 видно, что при подпоре атмосферного давления наружный дренаж лимфы, ее минутный и суточный сбор увеличивается, в среднем, в 2,5±0,2 раза, по сравнению с объемной скоростью тока лимфы с подпором венозного давления крови, в этом и состоит лечебное действие такого

дренажа лимфы.

Динамика объемной скорости лимфотока из правого лимфатического протока у больных ГНЗЛ при различных степенях эндотоксикоза представлена в данных таблицы 5.

Таблица 5

Объемная скорость лимфотока из правого лимфатического протока у больных с ГНЗЛ при различных степенях эндотоксикоза и разных способах измерения

Степени эндотоксикоза	МСМ крови, ед.опт.пл.	МСМ лимфы ПЛП, ед.опт.пл.	ОСЛ при подпоре атмосферного давления		ОСЛ с подпором венозного давления крови	
			мл/мин	мл за 24 часа	мл/мин	мл за 24 часа
Контрольная группа	0,280± 0,007	0,260± 0,004	0,14± 0,01	206,0± 14,7	0,057± 0,012	82,2± 9,6
Легкая степень	0,350± 0,019	0,450± 0,02	0,19± 0,04	276,0± 53,0	0,08± 0,016	110,4± 21,2
Средняя степень	0,450± 0,02	0,580± 0,01	0,34± 0,03	486,0± 46,0	0,14± 0,01	194,4± 18,4
Тяжелая степень	0,530± 0,02	0,750± 0,01	0,57± 0,07	820,0± 102,0	0,24± 0,02	328,0± 40,8
p (по сравнению с контролем)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

В правый лимфатический проток лимфа оттекает от правого и нижней доли левого легких, правой половины сердца, правой половины грудной клетки и правой верхней конечности, поэтому, по сравнению с грудным лимфатическим протоком, объемная скорость лимфотока в 4-5 раз меньше, однако, выше показатели токсичности лимфы.

Из данных таблицы 5 видна прямая зависимость между выраженностью эндотоксикоза и показателями объемной скорости лимфотока, последние возрастают при увеличении степени эндотоксикоза. Определение коррелятивной зависимости роста показателей объемной скорости лимфотока при ГНЗЛ и содержания МСМ в крови и лимфе показывает высокий коэффициент корреляции ($r=0,98$). Поэтому, показатели объемной скорости лимфотока могут быть одним из диагностических критериев выраженности эндотоксикоза в очаге гнойно-некротического воспаления.

4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА

Нами проведен сравнительный анализ кратности увеличения различных методических показателей эндотоксикоза, которые представлены на рис. 2 .

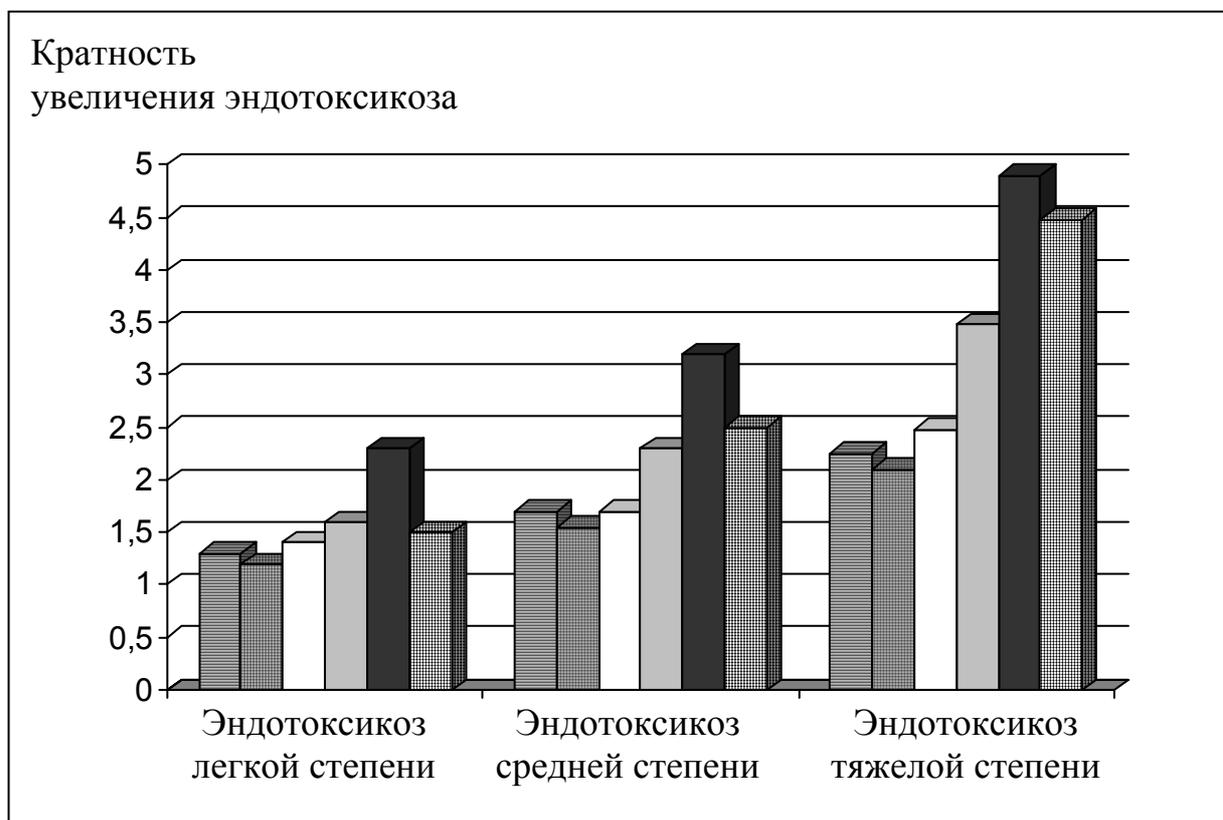


Рис. 2. График сравнительной кратности увеличения показателей эндотоксикоза при его различных степенях у больных ГНЗЛ по сравнению с контрольной группой

- ▨ – Лейкоцитоз
- ▣ – МСМ
- – Мочевина
- ▤ – Парамедианное время
- – Внесосудистая жидкость легких
- ▣ (with dots) – ОСЛ из правого лимфатического протока

На графике наглядно представлено, что при легкой степени эндотоксикоза, по сравнению с контрольной группой, показатели МСМ возросли в 1,25 раза, ОСЛ из правого лимфатического протока в 1,3 раза, лейкоцитоза – в 1,4 раза, мочевины – в 1,4 раза, парамедианное время уменьшилось в 1,6 раза.

Больше всего возросла кратность увеличения эндотоксикоза по показателям ВЖЛ и их дискриминантной функции – в 2,2 раза.

При средней степени эндотоксикоза кратность его увеличения несколько изменяется, по сравнению с легкой степенью, и выглядит так: МСМ возросли в 1,6 раза, лейкоцитоз – в 1,7 раз, мочевины – в 1,8 раза, парамецийное время уменьшилось – в 2,3 раза. Больше всего возросла кратность увеличения показателей ОСЛ из правого лимфатического протока – в 2,4 раза, показателей ВЖЛ и их дискриминантной функции – в 3 раза.

При тяжелой степени эндотоксикоза кратность его увеличения была следующей: МСМ – в 1,9 раза, лейкоцитоз – в 2,0 раза, мочевины – в 2,2 раза, парамецийное время – в 2,9 раза. Самая большая кратность увеличения эндотоксикоза была по показателям ОСЛ из правого лимфатического протока – в 4 раза и особенно высокой была кратность его увеличения по показателям ВЖЛ и их дискриминантной функции – в 4,5 раза.

Объемная скорость лимфотока из ПЛП была взята за критерий оценки эндотоксикоза потому, что она точнее отражает истину, так как часть легочной лимфы в ПЛП больше, чем в ГЛП.

Таким образом, проведенное сравнение выявило преимущество разработанных методов диагностики эндотоксикоза по показателям ВЖЛ и ОСЛ над такими традиционными методами, как показатели лейкоцитоза, мочевины, МСМ, парамецийное время. В период наружного дренажа лимфы наиболее простым и объективным методом был способ суточной оценки эндотоксикоза по величине объемной скорости лимфотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперин Д.Е., Кудряшов Ю.Б. Большая медицинская энциклопедия/Под. ред. Б.В.Петровского.-Изд. 3-е. М.: Сов. Энциклопедия, 1975.-Т.2, -с.379-381.
2. Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система//Эфферентная терапия.-1998.-Т.4, №12.-С.11-16.
3. Бобриков А.В., Беляков Н.А. Лимфоток из лёгких при переходе от спонтанной к искусственной вентиляции//Эфферентная терапия.-1999.-Т.5, №4.-С.60-63.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Рос. акад. мед. наук. – 1998.-№7.-с.43-51.
5. Звягин А.А., Слепнев С.Ю., Курочкина А.И. Оценка тяжести состояния больных с хирургической инфекцией//Анестезиология и реаниматология.-2002.-№3.-С.64-67.
6. Караганов Я.Л. Резорбция интерстициальной жидкости и отток лимфы//Микролимфология.-М.: Медицина, 1983.-С.163.

7. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник/ Под. ред. В.В.Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.-368с.
8. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии//Клиническая лабораторная диагностика.-2000.-№1.-С.9-11.
9. Рабинович Б.А., Посыльный В.В. Количественная оценка неклеточного состава бронхоальвеолярного лаважа//Диагностика состояния дыхательной системы.-Благовещенск, 1988.-С.33-38.
10. Русняк И., Фёльди М., Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения.-Будапешт: ВНР, 1957.-856с.
11. Самсонов К.В. Пути распространения, диагностика бактериального эндотоксикоза и эффективность лимфосорбционной детоксикации при гнойно-некротических заболеваниях легких. Автореф. дис... канд. мед. наук.- Владивосток, 2003.-24 с.
12. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации//Эндогенные интоксикации: Тез. международного симпозиума.- СПб., 1994.-С.5-9.
13. Радионуклеидный двухиндикаторный метод определения показателей внесосудистой жидкости легких / В.Х.Френкель, Н.Б.Моргунов, С.М. Каменкер и др. //Мед. радиол.-1982.-№5.-С.11-14.
14. Чернобровый Н.П., Пилинчук Н.С., Борисенко А.С. Критические состояния в пульмонологии.-Киев: Здоровье, 1986.-166 с.
15. Brun-Buisson C., Roupie E. Septic shock. Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment // Rev. Prat.- 1995.- Vol.45, №14.- P.1797-1803.
16. Gullo A. Sepsis and organ dysfunction/failure. An overview // Minerva anest.- 1999.- Vol.65, №7-8.- P.529-540.
17. Hanasawa K., Kodama M. Sepsis and organ failureits pathogenesis and treatment // Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi.- 1998.- Vol.99, №8.- P.523-527.
18. Kos J., Lah T.T. Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review) // Oncol. Rep.- 1998.- Vol. 5, №6.-p.1349-1361.

Учебно-методическое пособие

Сведения об авторах

Самсонов Владимир Петрович

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ГУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, специалист по эфферентным методам лечения в пульмонологии.

Самсонов Константин Владимирович

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории «Изучения механизмов немедикаментозных и хирургических методов коррекции неспецифических заболеваний легких».

Методы исследования показателей эндотоксикоза в биологических жидкостях.

Учебно-методическое пособие для врачей, биологов, преподавателей ВУЗов, научных сотрудников, студентов.

Издательство Амурского государственного университета

Благовещенск, ул. Игнатьевское шоссе

Отпечатано в типографии